

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

© Павлишин Г.А., Волянська Л.А., 2010  
УДК 616.2-022.6-07/-085]-053/31

Г.А. Павлишин, Л.А. Волянська

# ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ СЕЗОННИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

*Наводяться дані літератури про епідеміологію, особливості клінічного перебігу, лікування та профілактику гострих респіраторних інфекцій, у тому числі грипу, у дітей раннього віку та новонароджених.*

**Ключові слова:** грип, гострі респіраторні захворювання, новонароджені, клініка, лікування, профілактика.

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) займають перше місце в захворюваності дітей. За даними офіційної статистики, в Україні щороку реєструється 4,5-5 млн випадків грипу та ГРЗ серед дітей (приблизно кожна друга дитина). У кожної десятої дитини ГРЗ ускладнюються бактерійними синуситами (гайморит, етмоїдит), отитом, які мають схильність до рецидивів. Нерідко формуються хронічні вогнища бактерійної інфекції в носоглотці (хронічний тонзиліт, хронічний аденоїдит). Однак, ці високі показники неповністю віддзеркалюють розповсюдженість респіраторної інфекційної патології, оскільки офіційна реєстрація стосується лише грипу та гострих респіраторних захворювань [1, 2].

ГРЗ об'єднують велику групу етіологічно неоднорідної вірусної патології, основними збудниками є респіраторні віруси, причому тільки риновірусів відомо понад 100 різновидів, більше 40 аденовірусів, декілька типів парагрипу, респіраторно-синцитіальних та ентеровірусів, три типи вірусу грипу та мікроорганізми – деякі штами пневмококів,  $\beta$ -гемолітичний стрептокок групи А, золотистий стафілокок, гемофільна паличка, мораксела катараліс, клебсієла пневмонії, мікоплазма, хламідійна інфекції. Однак, ще 30 % респіраторної патології залишається неідентифікованою.

Специфічний імунітет, який формується після перенесеного вірусного респіраторного захворювання, часто не тільки типоспецифічний, але й штамоспецифічний. Тобто, перехворівши вірусною інфекцією, викликаною одним штамом вірусу, мож-

на захворіти повторно, якщо попаде інший штам того ж самого вірусу. Вірус грипу, особливо типу А, взагалі має схильність до зміни поверхневих антигенів, що відбувається майже щорічно [1].

Сприйнятливості дітей до грипу, респіраторних збудників дуже висока. Відносна стійкість спостерігається лише у дітей першого півріччя (захищені материнськими антитілами). Однак, зважаючи на високу вірулентність вірусу грипу, незрілість специфічних та неспецифічних механізмів захисту, що поєднується з анатомо-фізіологічними особливостями бронхо-легеневої системи, дихальних шляхів (багата васкуляризація слизових, достатність лімфоїдної тканини, вузькість дихальних шляхів), сприяють швидкому виникненню набряку слизових оболонок, порушенню нормальної вентиляції легень, а відповідно, і оксигенації тканин.

Вірус грипу є РНК-вмісним вірусом і належить до родини ортоміксовірусів. За внутрішніми (нуклеарними) антигенами віруси поділяються на три типи: А, В і С. Вірус грипу типу А за поверхневими антигенами – гемаглютиніном (Н) та нейрамінідазою (N) – поділяють ще на субтипи. У вірусу грипу людини на сьогодні визначені три типи гемаглютинінів – Н1, Н2, Н3 (вони сприяють прикріпленню вірусу до клітини) та два типи нейрамінідази – N1, N2 (вони мають значення в пенетрації вірусу в клітини).

Вірус грипу А зазвичай спричинює тяжке захворювання й уражає усі вікові категорії населення. Інфікуватися вірусом грипу А може не тільки людина, але й деякі тварини, птахи. Вірус грипу В призводить до менш тяжких проявів хвороби. Переважно хворіють діти. Незважаючи на легший перебіг грипу В, він може асоціюватися з синдромом Рея. Вірус грипу В більш стабільний в антигенному відношенні, ніж вірус грипу А, тому не буває причиною пандемій. Він вражає тільки людину. Вірус грипу С рідко описується як причина захворювань у людини, частіше інфекція перебігає в субклінічній формі.

Віруси грипу А і В схильні до зміни поверхневих антигенів Н та N. Ця зміна може бути незначною, через накопичення точкових мутацій у генах, що кодують Н і N. Її називають антигенним дрейфом. Більш значні зміни Н або N, які виникають внаслідок обміну генетичною інформацією між людськими та тваринними штамами грипу, називаються антигенним шифтом. Він відбувається лише у вірусі типу А.

Відколи розпочали спостереження за змінами вірусу грипу, антигенний шифт було зафіксовано тричі. В 1957 р. комбінація H1N1 повністю змінилася на H3N2. В 1977 р. з'явилася повторна циркуляція вірусу H1N1. Стосовно ж антигенного дрейфу, то він відбувається постійно, що призводить до появи змінених поверхневих антигенних детермінант збудника, а відтак – до виникнення кожних 2-3 роки епідемій грипу. Антигенний шифт відбувається кожні 10-40 років, що обумовлює пандемії. Зміни антигенної структури вірусу призводять до того, що набутий людиною імунітет на один вид збудника не може бути ефективним щодо іншого. Але при незначних змінах антигену імунна система у частини населення може відповісти на близький за антигенними властивостями штам. Хоча вірус грипу здатен змінювати поверхневі антигени гемаглютиніну та нейрамінідази, зміни, які відбуваються внаслідок антигенного дрейфу, є відносно незначними, тому антитіла та імунокомпетентні клітини, що утворились внаслідок попереднього інфікування, можуть захистити від актуального в епідемічному сезоні штаму вірусу грипу. Цим можна пояснити те, що щорічні епідемічні спалахи захворюваності на грип не супроводжуються розвитком пандемії. У дітей, особливо раннього віку, ці раніше утворені протективні антитіла відсутні, тому грип у них має більш тяжкий перебіг. Але при значних змінах (антигенний шифт) більшість людей стають чутливими до збудника, що і сприяє виникненню пандемій [1].

ВООЗ офіційно з червня 2009 р. оголосила про початок пандемії грипу А(H1N1). Під час розвитку пандемії в популяції циркулює новий штам вірусу, до якого в жодного індивідуума немає захисту. Саме цим пояснюється висока захворюваність та летальність у цей період.

Ризик передачі грипу А (H1N1) від матері до плоду точно не доведений, також відсутні прямі докази щодо його тератогенної дії. Однак встановлено, що при інфікуванні жінки у першому триместрі вагітності збільшується в 3-5 разів частота спонтанних викиднів, мертвонароджень і вродже-

них вад розвитку. Ураження плода може бути не тільки за рахунок безпосередньої дії вірусу грипу на організм, але й зумовлено мікст-інфекцією, інтоксикацією, імунологічними змінами, порушенням обміну речовин у матері. При захворюванні вагітної на грип напередодні пологів дитина може народитися з ознаками вродженої інфекції (імовірність вродженого захворювання у цих випадках складає 50 %).

У багатьох вагітних жінок спостерігається типовий перебіг неускладненого грипу. Однак, у деяких випадках при захворюванні спостерігається швидке погіршення стану з розвитком вторинних бактерійних інфекцій, включаючи пневмонію. При цьому характерним є розвиток дистрес-синдрому плода. Неприятливе завершення вагітності й випадки материнської смертності були, переважно, пов'язані з тяжким перебігом захворювання. Вагітні належать до групи підвищеного ризику стосовно розвитку ускладнень під час пандемії грипу, зумовленого штамом H1N1, та підлягають обов'язковій госпіталізації через високий ризик смертності відносно загальної популяції (ОР – 7,7; 95 % ДІ – 3,3-16,7). Від початку пандемії 2009 р. реєструється висока материнська смертність – вище 10 % (Centers for Disease Control and Prevention – CDC, 2009). Епідеміологічні дослідження, проведені у міжпандемічному періоді, свідчать про те, що саме вагітність є несприятливим фактором з погляду прогнозу підвищеного ризику ускладнень грипу. Не виключено, що грип на фоні вагітності значно збільшує ризик тяжких перинатальних наслідків та ускладнень під час пологів [3, 4].

Клінічний перебіг гострої респіраторної патології у дітей може бути різним. У деяких випадках виникає лише біль у горлі і мінімальні симптоми погіршення загального стану. Але клініка класичного грипу – це, як правило, тяжкий стан. Захворювання починається гостро після інкубаційного періоду протягом 1-2 днів, з вираженого інтоксикаційного синдрому. Спершу симптоми погіршення загального стану (висока температура, часто з ознобом, біль голови, у м'язах, нездужання, зниження апетиту, тахікардія) переважають над місцевими ознаками катару верхніх дихальних шляхів і зумовлені симпатикотонією. Через 1-3 дні з'являються адинамія, брадикардія, пітливість, гіперсекреція слизу, що свідчить про переважання парасимпатичного відділу нервової системи.

Новонароджені та діти раннього віку мають високий ризик розвитку тяжкого захворювання,

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

викликаного вірусом грипу А (H1N1). У дітей раннього віку, включаючи період новонародженості, клінічна картина може мати деякі особливості – різний ступінь тяжкості, гіпертермії, серцево-судинних та неврологічних порушень, геморагічний синдром. Для дітей цього віку характерними є поступовий початок, помірно виражені симптоми інтоксикації у вигляді синдрому збудження, який нерідко трансформується в пригнічення, відмови від годування, зригування, блідості, мармуровості, періорального ціанозу. Захворювання частіше розвивається поступово: погіршується загальний стан, зменшується активність смоктання, з'являються катаральні явища, які можуть бути помірними й нетривалими (впродовж 3-5 днів) [5].

Тяжкий перебіг грипу характеризується такими симптомами: гострий початок хвороби, погіршення загального стану, збудження (короткочасне – у недоношених), порушення сну, можливі судоми, апное; період збудження у дитини швидко змінюється на млявість; спостерігається в'яле смоктання, адинамія, м'язова гіпотонія, гіпорексія; можливе підвищення температури тіла (у недоношених – рідко); характерні респіраторні (тахіпное, задишка, ціаноз) та кардіоваскулярні порушення (тахікардія, приглушення тонів, акроціаноз, мармуровість), зміни з боку шлунково-кишкового тракту, ознаки дегідратації. Катаральні явища можуть виникати не відразу, а на 2-3-й день від початку захворювання. При цьому у дитини спостерігається короткочасний кашель, в легенях жорстке дихання, сухі хрипи. Клінічними ознаками ускладнення хвороби є пневмонія (вірусна, вірусно-бактерійна), менінгоенцефаліт, бактерійні інфекції, геморагічний синдром. Тяжкий перебіг захворювання характерний для дітей з обтяженим преморбідним фоном (асфіксія, гіпоксично-геморагічні ураження нервової системи, вади розвитку, мала маса при народженні, імунодефіцитні стани). Тривалість клінічних проявів коливається від 6 до 23 днів залежно від тяжкості перебігу хвороби.

Клінічні прояви вродженого грипу мало чим відрізняються від ознак хвороби при постнатальному інфікуванні. Захворювання має тяжкий перебіг з вираженою інтоксикацією, ознаками вродженої пневмонії, геморагічним синдромом. У деяких новонароджених спостерігається набряк й параліч дихального центру. Характерним є швидке приєднання бактерійної інфекції, що значно погіршує прогноз хвороби. Для діагностики вродженого грипу важливим є встановлення захворювання у матері безпосередньо перед полога-

ми, а також наявність у дитини після народження ознак внутрішньоутробної інфекції [3].

**Рекомендації щодо встановлення діагнозу грипу у новонароджених.** У зв'язку з відсутністю типових клінічних проявів захворювання у новонароджених дітей встановлення попереднього діагнозу повинно базуватися на реєстрації клінічних ознак хвороби та епідеміологічних критеріїв – наявності у матері чи іншої особи, яка перебуває у близькому контакті з дитиною або матою, підозрюваного чи підтвердженого випадку інфікування вірусом А (H1N1) протягом 7 днів до появи симптомів захворювання [6-8].

**Ризик постнатального інфікування вірусом грипу** слід передбачити у новонародженого з урахуванням епідеміологічної ситуації при виявленні такої клінічної картини у найближчому оточенні. Зокрема, наявність у дорослих раптового підвищення температури тіла вище 38 °С (інколи захворювання може перебігати без підвищення температури тіла), болю у горлі, головного болю, фарингіту, кашлю, утрудненого дихання, болю у м'язах, іноді можуть бути блювання, діарея, з інкубаційним періодом від 1 до 7 днів.

**Заключний діагноз встановлюється** за допомогою лабораторного обстеження з використанням вірусологічних методів – молекулярно-генетичного методу (полімеразна ланцюгова реакція) та виділення культури вірусу А (H1N1). Прямий метод імунофлюоресценції та імуноферментного аналізу (експрес-діагностика) на основі виявлення вірусних антигенів у клітинах циліндричного епітелію верхніх дихальних шляхів за допомогою специфічних антитіл, які маркіровані флюорохромами або ферментами. Серологічна діагностика базується на визначенні зростання титру антитіл у 4 і більше разів у парних сироватках, які взяті на початку хвороби та в періоді реконвалесценції (з інтервалом 10-14 днів). У практичній роботі найбільш широко використовують реакцію зв'язування комплементу (РЗК) та реакцію гальмування гемаглютинації (РГГА). В якості антигену застосовують стандартні діагностичні. Для виділення вірусу використовують змиви з носоглотки, якими заражають 10-11-денні курячі ембріони в амніон, з подальшою ідентифікацією збудника. Для культивування вірусу використовують також культури клітин ембріону людини (нирок і легенів), а також нирки мавпи. На жаль, серологічні методи діагностики є переважно методами ретроспективної діагностики грипу, оскільки потребують тривалого часу [6].

Діагноз вродженого грипу в новонароджених можна підтвердити виявленням вірусу у навколоплідних водах, змивах з носоглотки новонародженого й матері за допомогою методу імунофлюоресценції (експрес-діагностика). Серологічна діагностика є малоінформативною, що зумовлено відсутністю суттєвого зростання в новонароджених титру специфічних антитіл. В загальноклінічних дослідженнях у гострому періоді захворювання виявляють лейкопенію, лімфоцитоз, нормальну ШОЕ.

**Профілактика ГРЗ у новонароджених на період епідемічного спалаху.** Перш за все, це грудне вигодовування, оскільки грудне молоко забезпечує комплексний захист дитини від інфекційних захворювань, при цьому доцільно збільшити кратність годувань. При підозрі на грип подібне захворювання матері рекомендується використовувати лицеві маски при догляді за дитиною та при годуванні. В такому випадку годувати дитину – зцідженим грудним молоком, оскільки факти передачі вірусу грипу А (H1N1) через молоко до цього часу невідомі. Контактувати з дитиною можуть лише здорові члени родини. Утримувати дітей ізольовано від хворих і місць скупчення людей. У випадку захворювання матері на грип та застосування ліків, які мають абсолютні протипоказання для лактації, рекомендовано тимчасове годування дитини адаптованою сумішшю (впродовж гострого періоду хвороби матері) при обов'язковому збереженні лактації. Необхідно ретельно дотримуватися правил особистої гігієни рук та при кашлі – до і після годування дитини миття рук водою з милом, а також використовувати засоби для обробки рук на основі спирту. Обмежувати загальне використання іграшок, інших предметів, які знаходилися у роті дитини, при цьому їх необхідно ретельно вимити водою з милом та обробити окропом. Приміщення, де знаходиться немовля, необхідно провітрювати декілька разів на добу, здійснювати щоденне вологе прибирання та двічі на день кварцувати [8, 9].

Одним з важливих компонентів профілактики є вакцинація, тому захист новонароджених від сезонної епідемії грипу можна забезпечити за допомогою вакцинації вагітних, яка має протективні властивості не лише для матері, але й стосовно новонародженого. За результатами досліджень, проведених Блумбергівською школою охорони здоров'я при Університеті Джона Гопкінса, кількість випадків грипу у дітей, народжених від матерів, вакцинованих під час вагітності, знизилась на 63 %, а загальна кількість ГРЗ у новонароджених та матерів зменшилась на 36 %. На сьогодні в США рекомендовано вакцинацію від грипу під час будь-якого триместру вагітності [10].

У випадку захворювання матері в пологовій установі новонароджений відокремлюється і знаходиться в ізольованому приміщенні протягом 7 днів з моменту контакту.

При виявленні ознак захворювання новонароджені переводяться, відповідно тяжкості стану, у спеціалізовані неонатальні відділення для дітей з інфекційною патологією (відділення для дітей раннього віку з інфекційною патологією) або у відділення інтенсивної терапії, де передбачені (організовані) ізольовані приміщення для перебування таких хворих [6, 11, 12].

З метою неспецифічної профілактики та лікування грипу А/H1N1, гострих респіраторних та вірусно-бактерійних захворювань у новонароджених рекомендують препарати інтерферону- $\alpha 2b$  (інтробіон, лаферон, лаферобіон). Зокрема, лаферобіон (50 тис. МО в 1 мл) застосовують шляхом закапування водного розчину по 2-3 краплі в кожний носовий хід 2 рази на добу з інтервалом не менше 6 годин. Курс складає 3-5 днів. Препарат можна використовувати і ректально в дозі 150000 МО 2-3 рази на добу [6].

У випадку підтвердження грипу, викликаного вірусом А/H1N1/Каліфорнія, можна використовувати інгібітори нейрамінідази вірусу грипу А і В (озелтамівір, занамівір). Хоча озелтамівір затверджений для лікування грипу в дітей старших 1 року, проте тяжкий стан дитини при верифікації збудника дозволяє рекомендувати його немовлятам [13]. Безпечність та ефективність використання озелтамівіру продовжує вивчатись у цій віковій групі. Рішення про використання препаратів приймається консильярно за участю лікаря відділення інтенсивної терапії, інфекціоніста (табл. 1).

Симптоматична терапія новонародженим (антибактерійна, жарознижуюча, антигістамінна, бронхоспазмолітики, протинабрякові засоби, розчини глюкози, електроліти, протисудомні препарати, корекція КЛР, парентеральне харчування, респіраторна і гемодинамічна підтримка тощо) призначається згідно положень існуючих клінічних протоколів надання допомоги новонародженим.

Транспортування хворих новонароджених дітей здійснюється лікарями транспортної бригади, яка може надати невідкладну допомогу новонародженій дитині (забезпечити респіраторну підтримку). При транспортуванні необхідно:

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Таблиця 1

Рекомендації щодо застосування препарату озелтамівір у дітей до 1 року в надзвичайних ситуаціях

Вік дитини	Рекомендована доза для лікування протягом 5 днів	Рекомендована доза для профілактики протягом 5 днів
Менше 3 міс.	12 мг двічі в день*	Не рекомендується
3-5 міс.	20 мг двічі в день	20 мг один раз в день
6-11 міс.	25 мг двічі в день	25 мг один раз в день

Примітка. \* – для дітей менше 9 міс. – 3 мг/кг/дозу.

дотримуватись стандартних застережних заходів щодо запобігання повітряно-крапельного шляху передачі інфекції; використовувати маски і рукавички; оптимізувати вентиляцію фургону з метою збільшення об'єму повітряобміну під час транспортування; повідомити лікувальний заклад про те, що до них спрямовується хворий на гострі респіраторні інфекції та пандемічний грип, викликаний вірусом А/Н1/Н1/Каліфорнія.

### Література

1. Чернишова Л.І. Грип у дітей: особливості лікування та профілактики: (лекція) // Перинатологія та педіатрія. – 2007. – № 3. – С. 87-92.
2. Бережний В.В., Чернишова Л.І. Комплексна імунізація профілактика гострих респіраторних захворювань у дітей // Здоров'я ребенка. – 2006. – № 2. – С. 46-52.
3. Грип А (Н1/Н1), Каліфорнія – Новонароджені діти: питання, які слід враховувати лікарям неонатологам / Шунько Є.Є., Тищенко В.А., Годованець Ю.Д., Маврупало Т.К. // <http://epid.guoz.cv.ua/>
4. Годованець Ю.Д., Поліщук М.І. Особливості профілактики грипу та сезонних вірусних захворювань у новонароджених і дітей немовлячого віку // <http://epid.guoz.cv.ua/2009/11/12/osoblivosti-profilaktiki-gripu-ta-sezonnix.html>
5. Временное руководство CDC для клиницистов по профилактике и лечению инфекции, вызванной вирусом гриппа свиней, у детей младшего возраста // <http://www.cdc.gov/h1n1flu/childrentreatment.htm>.
6. Наказ МОЗ України № 814 від 07.11.2009 «Про затвердження Клінічного протоколу діагностики та лікування у дітей пандемічного грипу, спричиненого вірусом А/Н1Н1/Каліфорнія».
7. Наказ МОЗ України № 189-Адм від 20.05.2009 «Протокол діагностики та лікування нового грипу А/Н1Н1/Каліфорнія у дорослих».
8. Наказ МОЗ України № 795 від 02.11.2009 «Про порядок взаємодії лікувально-профілактичних закладів в умовах підвищеної захворюваності населення України на гострі респіраторні інфекції та пандемічний грип, викликаний вірусом А/Н1Н1/Каліфорнія».

9. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/breastfeeding.htm>.

10. [www.ran.ru/science/20080917/151366058.html](http://www.ran.ru/science/20080917/151366058.html).

11. Наказ МОЗ України № 173 від 17.03.2009 «Про затвердження першого випуску Державного формуляру лікарських засобів та забезпечення його доступності».

12. Временные методические рекомендации по схемам лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом типа А/Н1Н1, для взрослого и детского населения (НИИ гриппа, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, ФГУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций», НИИ пульмонологии ФМБА России), 2009.

13. Recommendations for Use of Antiviral Medications for the Management of Influenza in Children and Adolescent for the 2009-2010 Season — Pediatric Supplement for Health Care Providers. October 16, 2009 5:00 PM ET. Centers for Disease Control and Prevention 1600 Clifton Rd. Atlanta, GA 30333, USA [cdcinfo@cdc.gov](mailto:cdcinfo@cdc.gov).

14. Kimberlin D. et al. Oseltamivir (OST) and OST Carboxylate (CBX) Pharmacokinetics (PK) in Infants: Interim Results from a Multicenter Trial. Abstract accepted to Infectious Diseases Society of America meeting, October 2009// <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm> C.

### THE PECULIARITIES OF THE SEASONAL VIRAL INFECTIONS COURSE AND TREATMENT IN NEWBORNS

Н.А. Pavlyshyn, L.A. Volyanska

**SUMMARY.** In the article there are presented literature data about epidemiology, the peculiarities of the clinical course, treatment and prevention of the acute respiratory infections, including influenza, in infancy and neonates.

**Key words:** influenza, acute respiratory infections, newborns, clinical course, treatment, prevention.

Отримано 20.12.2009 р.